

VU Research Portal

Vitamin C for prevention of CRPS-I in traumatology and orthopaedic surgery

Zollinger, P.E.

2008

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Zollinger, P. E. (2008). *Vitamin C for prevention of CRPS-I in traumatology and orthopaedic surgery*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Chapter 10 - Samenvatting (Summary in Dutch)

**Vitamine C als preventie van CRPS-I in
traumatologie en orthopedische chirurgie**

Inleiding (van HOOFDSTUK 1, 2 en 4)

Het Complex Regionaal Pijn Syndroom type I (CRPS-I) of Sympathische Reflex Dystrofie (SRD) is een aandoening die kan optreden na een trauma aan een arm of been, en wordt gekenmerkt door een combinatie van autonome, sensorische en vasomotore verschijnselen. Pijn, temperatuurverschil, bewegingsbeperking, kleurverandering, hyperesthesie, hyperalgesie, hyperpathie, tremor, onwillekeurige bewegingen, spierspasmen, paresen, pseudoparalysen, huid-, spier- en botatrofie, hyperhidrosis en veranderingen in haar- en nagelgroei worden bij CRPS-I beschreven. Verschillende benamingen worden gebruikt voor CRPS-I of SRD, zoals posttraumatische dystrofie, causalgia van Mitchell en Sudeck'se dystrofie.

De pathogenese van CRPS is niet opgehelderd en ook is er geen eenduidige therapie voor dit syndroom. De morbiditeit, de kosten voor de gezondheidszorg en de kosten door werkverzuim, nopen tot preventie van posttraumatische dystrofie. De diagnose CRPS wordt klinisch gesteld. Er is geen universeel geaccepteerde groep van criteria om CRPS te diagnostiseren, maar in Nederland gaat de voorkeur uit naar de criteria van Veldman boven de criteria van de IASP (International Association for the Study of Pain). Deze IASP criteria maken onderscheid tussen CRPS type I (de klassieke dystrofie of SRD), en type II, indien zenuwletsel aangetoond wordt (causalgie).

Polsfracturen komen veelvuldig voor. Indien als gevolg van een dergelijke fractuur, CRPS optreedt, dan heeft dit letsel voor de patiënt in kwestie, zijn sociale en werkomgeving, grote consequenties, zeker indien het leidt tot een chronische aandoening. De nadruk dient derhalve te liggen op preventie. De associatie tussen de verschijnselen van een ontstekingsreactie in de eerste fase van een brandwond en SRD werd gelegd in het Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk. In lijn hiermee is het voorstel van Goris om SRD te zien als een ernstig regionaal ontstekingsyndroom.

HOOFDSTUK 2 is een samenvatting van de richtlijn 'Complex Regionaal Pijn Syndroom Type I' (www.cbo.nl). In 2003 startte de ontwikkeling van deze multidisciplinaire evidence based richtlijn op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, onder auspiciën van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. De klinische diagnose CRPS wordt gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek m.b.v. de criteria van Veldman en/of de IASP.

Voor pijnbestrijding wordt geadviseerd de WHO pijnladder tot en met de 2^e trede te volgen. Bij pijn van neuropathische aard kunnen anti-convulsiva en tricyclische antidepressiva overwogen worden.

Bij inflammatoire verschijnselen worden vrije-radicalenvangers geadviseerd. Bij patiënten met CRPS-I gedurende een periode korter dan een jaar is dimethylsulfoxide (DMSO) crème 50% 5 maal daags (lokaal op de huid aan te brengen) gedurende 3 maanden aan te bevelen. Bij CRPS-I patiënten met een primaire koude huidtemperatuur kan n-acetylcysteïne 3 maal daags 600 mg gedurende 3 maanden overwogen worden.

Percutane sympathicus blokkades kunnen worden gebruikt bij een koude extremiteit indien vaatverwijdende medicatie onvoldoende effect sorteert. Ter verbetering van functie-stoornissen worden fysiotherapeutische en ergotherapeutische behandeling geadviseerd.

CRPS-I treedt relatief vaak op na een polsfractuur. Voor primaire preventie van CRPS-I na polsfracturen wordt een dagelijkse dosering van 500 mg vitamine C gedurende 50 dagen aanbevolen. Een preventief en therapeutisch effect van mannitol bij CRPS-I is niet aangetoond. CRPS-I komt bij kinderen minder vaak voor dan bij volwassenen, maar betreft dan veelal de onderste extremiteit. Behandeling met fysiotherapie en ergotherapie (als onderdeel van een multidisciplinaire behandeling) bij kinderen met CRPS-I wordt geadviseerd.

HOOFDSTUK 3 beschrijft de chemische pharmacodynamische en klinische aspecten van vitamine C (ascorbinezuur). Ascorbinezuur is een in water oplosbare vitamine en een organisch zuur dat beschermt tegen scheurbuik. De normale plasma concentratie van ascorbinezuur bedraagt circa 10-20 µg/ml; plasma concentraties lager dan 1-1,5 µg/ml gaan gepaard met scheurbuik. Scheurbuik gaat samen met een verminderde collageenproductie die zich uit in vertraagde wondgenezing, zwellingen en bloedingen van het tandvlees, rupturen van capillairen, leidende tot petechieën en ecchymosen.

De totale lichaamsvoorraad van ascorbinezuur wordt geschat op 1,5 gram met een dagelijkse turnover van 30-45 mg. De klinische symptomen van scheurbuik worden evident na 3-5 maanden van onvoldoende inname van ascorbinezuur – de totale lichaamsvoorraad is dan gereduceerd tot 300 mg. Een dagelijkse inname van 5-10 mg leidt tot een lichaamsvoorraad van 600 tot 1000 mg ascorbinezuur. Indien 60 mg vitamine C dagelijks wordt ingenomen (dit is de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid) bereikt de plasmaconcentratie ongeveer 8 µg/ml en is de lichaamsvoorraad ongeveer 1500 mg. De plasma-halfwaardetijd ($T_{1/2}$) voor vitamine C is bij mensen 16 dagen. De biologische beschikbaarheid is volledig bij een eenmalige dosering van 200 mg, overeenkomend met het bovenste gedeelte van de sigmoidale curve die was geconstateerd tussen dosis en steady-state plasmaconcentratie. Een evenwichtssituatie in menselijk plasma treedt op bij doses groter dan 200 mg ascorbinezuur (vitamine C) per dag.

Het wegvangen van radicalen door vitamine C stopt vrije radicaalreacties en voorkomt de voortgang van ketenreacties. Op deze wijze beschermt vitamine C het capillaire endotheel en circulerende cellen. Toediening van hoge dosis ascorbinezuur gedurende de eerste 24 uur na een brandwond vermindert de infusiebehoefte significant en reduceert de toename van het lichaamsgewicht door beperking van het (gegeneraliseerde) wondoeдем. Ook is bij deze patiënten de ernst van de respiratoire dysfunctie duidelijk verminderd.

Trauma en verwonding verbruiken in de mens grote hoeveelheden vitamine C. Vitamine C suppletie beschermt in vivo tegen door oxidanten gemedieerde beschadigingen van endotheel. Orale voorbehandeling met vitamine C reduceert significant functionele, immunologische en microvasculaire (oedeem) effecten van ischaemische reperfusie

stoornissen. In een experimenteel compartimentsyndroom-model werd aangetoond dat voorbehandeling met vitamine C leidde tot behoud van spierfunctie en vermindering van oedeem en infiltratie van neutrofielen.

De resultaten van twee gerandomiseerde klinische trials (RCT's) die vitamine C en placebo met elkaar vergelijken in de preventie van complex regional pijn syndroom (CRPS) werden gepooled voor de analyse van het optreden van CRPS. De conclusie is dat vitamine C de kans voor het optreden van CRPS bij polsfracturen vermindert, als er wordt gestart met vitamine C op de dag van de fractuur in de dosering van 500 mg per dag gedurende 50 dagen. De tweede gepoolde uitkomst betrof het relatieve risico op CRPS bij de patiënten met of zonder gipsklachten. Het risico op CRPS is groter bij patiënten met gipsklachten dan bij hen die geen gipsklachten hebben. De derde gepoolde uitkomst was het relatieve risico op CRPS bij vrouwen versus mannen. Het risico op CRPS is hoger voor vrouwelijke patiënten dan voor mannelijke.

De resultaten van onze eerste gerandomiseerde klinische trial worden beschreven in **HOOFDSTUK 4**. Aangezien er bewijs is dat hoge doses vitamine C een gunstig effect hebben bij brandwondenbehandeling in de shockperiode, hebben wij een studie opgezet om te onderzoeken of er bij polsfracturen een vergelijkbaar effect optreedt met als doel om CRPS te voorkomen. Onze hypothese was dat de incidentie van posttraumatische dystrofie na polsfracturen lager zou zijn in een groep patiënten behandeld met vitamine C dan in een groep behandeld met placebo.

In de periode juli 1995 tot augustus 1997 werden 123 patiënten met 127 conservatief behandelde polsfracturen dubbelblind gerandomiseerd tot het één maal dagelijkse gebruik van een capsule met 500 mg vitamine C of placebo gedurende 50 dagen. Van alle deelnemers werd notitie genomen van geslacht, leeftijd, fractuurzijde, dominantie, fractuurtype, mate van dislocatie, noodzaak tot repositie en eventuele gipsklachten, en ze werden klinisch gescoord voor CRPS. De follow-up bedroeg een jaar.

De vitamine-C-groep bestond uit 52 patiënten met 54 fracturen (22% man, 78% vrouw; gemiddelde leeftijd 57 jaar) en de placebogroep uit 63 patiënten met 65 fracturen (20% man, 80% vrouw; gemiddelde leeftijd 60 jaar). Posttraumatische dystrofie trad bij 4 fracturen op in de vitamine-C-groep (7,4%) en bij 14 fracturen in de placebogroep (21,5%). Het risicoverschil was daarmee 14,1% (95%-betrouwbaarheidsinterval BI van 1,9-26,3). Andere significante prognostische variabelen voor het optreden van CRPS zijn zogenaamde gipsklachten (relatief risico RR 5,9; 95%-BI 2,4-14,5) en fractuurtype (RR 0,37; 95%-BI 0,2-0,9).

Concluderend laat deze prospectieve dubbelblinde studie zien dat het profylactisch toedienen van vitamine C aan patiënten met een polsfractuur de frequentie van CRPS doet verminderen (zie ook Ned Tijdschr Geneesk 2000; 144: 1631-5).

De tweede gerandomiseerde klinische trial wordt beschreven in **HOOFDSTUK 5**.

Vitamine C remt de vasculaire permeabiliteit en beschermt het endotheel. Het voorkomt mogelijk vasculaire dysfunctie en microangiopathie van inflammatoire herkomst zoals bij CRPS. Een beschermend effect van ascorbinezuur bij CRPS is beschreven, evenals een steady state in menselijk plasma bij doses groter dan 200 mg vitamine C per dag. Om een dosisgerelateerde werking te onderzoeken, werd een multicenter placebogecontroleerde dosis-respons studie opgezet met vitamine C bij polsfracturen, met conservatieve en operatieve behandeling.

Tussen januari 2001 en december 2004 werden 416 patiënten met 427 fracturen geïnccludeerd in een dubbelblind, prospectief, multicenter onderzoek met gerandomiseerde toediening van placebo of vitamine C in een dagdosering van 200, 500 of 1500 mg, gedurende 50 dagen. 317 patiënten met 328 fracturen werden gerandomiseerd voor vitamine C en 99 patiënten met evenzovele fracturen voor placebo. De prevalentie van CRPS was 2,4% (8 van 328) in de vitamine C groep en 10,1% (10 van 99) in de placebogroep ($p=0,002$). Alle aangedane patiënten waren oudere vrouwen. Analyse van de verschillende doses vitamine C liet een CRPS prevalentie zien van 4,2% (4 van 96) in de 200 mg groep (relatief risico RR 0,41; 95% betrouwbaarheidsinterval BI 0,13-1,27), 1,8% (2 van 114) in de 500 mg groep (RR 0,17; 95% BI 0,04-0,77), en 1,7% (2 van 118) in de 1500 mg groep (RR 0,17; 95% BI 0,04-0,75). Vroege klachten in gips zijn van voorspellende waarde voor het ontwikkelen van CRPS (RR 5,35; 95% BI 2,13-13,42).

Wij concluderen dat vitamine C de prevalentie van CRPS na polsfracturen reduceert en we bevelen de dagelijkse toediening van 500 mg vitamine C aan gedurende 50 dagen.

HOOFDSTUK 6 beschrijft een subgroepanalyse van onze tweede RCT (zie hoofdstuk 5). Indien conservatieve behandeling van een polsfractuur niet mogelijk is, volgt er een gesloten repositie met externe fixatie, een gesloten repositie met interne fixatie of een open repositie met interne fixatie. Deze subgroep analyse bestaat uit patiënten met geopereerde distale radiusfracturen.

Een grote variatie in incidentie van CRPS na polsfracturen, van 1% tot wel 37% wordt in de literatuur beschreven. In het verleden werd er gesuggereerd dat externe fixatie zou leiden tot een hogere incidentie van CRPS (van 10% tot zelfs 60% in één studie). Een deel van het probleem doet zich voor in het feit dat er wereldwijd verschillende criteria worden gehanteerd om CRPS te diagnostiseren.

In onze multicenter dosis-respons studie waarbij patiënten met een fractuur van de distale radius werden gerandomiseerd voor placebo of vitamine C in een dagelijkse dosering van 200 mg, 500 mg of 1500 mg gedurende 50 dagen, werd deze geopereerde subgroep geanalyseerd.

Tussen januari 2001 en december 2004 werden prospectief 48 patiënten met fracturen geïnccludeerd (van 427 fracturen), die een operatieve behandeling nodig hadden (11,2%). 29 patiënten (60%) werden behandeld met een fixateur externe, 14 patiënten (29%) met

K-draden volgens Kapandji en 5 patiënten (10%) met een interne plaatfixatie. De overige 379 fracturen werden met gips behandeld. In de geopereerde groep patiënten die vitamine C ontvingen werd geen CRPS (0/37) gezien in vergelijking met 1 geval van CRPS in de geopereerde groep die placebo ontving ($1/11 = 9\%$, $p = 0,23$; Kapandji procedure). Er trad geen CRPS op na het plaatsen van een fixateur externe. In de conservatief behandelde groep werden 17 gevallen van CRPS ($17/379 = 4,5\%$) aangetroffen in tegenstelling tot een geval van CRPS in de geopereerde groep ($1/48 = 2,1\%$, $p = 0,71$). Externe fixatie leidt niet automatisch tot een hogere incidentie van CRPS bij distale radius fracturen. Vitamine C zou hierin ook een rol kunnen spelen. De post-hoc berekende power voor het aantreffen van een verschil in proportie van CRPS in de geopereerde groep zonder vitamine C ($1/11\% = 9,1\%$) was 26% (alfa 0,05).

Deze subgroep analyse bij geopereerde distale radius fracturen met behulp van een fixateur externe liet geen optreden van CRPS zien onder vitamine C profylaxe.

HOOFDSTUK 7 beschrijft een casus van een late reconstructie van een traumatische trapeziometacarpale luxatie met een semi-constrained prothese. Een traumatische luxatie van het trapeziometacarpale gewricht komt niet vaak voor. Een stabiele repositie dient zo spoedig mogelijk te worden verkregen, meestal met K-draden. In dit geval van persisterende instabiliteit werd een semi-constrained prothese geplaatst. De operatie werd uitgevoerd in dagbehandeling onder plexusanaesthesie en vitamine C profylaxe. Een ongecementeerde totale trapeziometacarpale gewrichtsprothese (Roseland prothese) werd geïmplant. Deze titanium prothese heeft een coating van hydroxy-apatiet. De post-operatieve behandeling bestond uit gips voor een periode van 6 weken. Nog eens 6 weken later was er sprake van een stabiele en excellente functie en grote mate van tevredenheid gedurende de 4 opeenvolgende jaren van follow-up. Er waren geen tekenen van CRPS type I en er deed zich in die periode ook geen enkele andere complicatie voor.

HOOFDSTUK 8 laat de resultaten zien van een prospectieve studie van een trapeziometacarpale gewrichts vervanging door een prothese onder vitamine C profylaxe. Arthrose van het trapeziometacarpale (TM) of het eerste carpo-metacarpale gewricht (CMC I) is een veel voorkomende vorm van arthrose. De behandeling is veelal conservatief. Mogelijke chirurgische behandelingsalternatieven zijn een resectie-of interpositie arthroplastiek, een fusie of arthrodese, of een gewrichtsprothese. Deze chirurgische ingrepen kunnen gepaard gaan met diverse complicaties, waaronder complex regional pijn syndroom type I.

Vanaf 2002 verrichten wij een prospectief cohort onderzoek onder vitamine C profylaxe en evalueren de klinische resultaten van een totale gewrichtsprothese.

27 patiënten (21 vrouwen en 6 mannen) met trapeziometacarpale arthrose in stadium II of III (volgens Dell), die niet goed reageerden op conservatieve therapie, werden geselecteerd voor gewrichts vervangende operatie. Visual analogue scale (VAS) scores voor pijn, da-

gelijke activiteiten (ADL) en tevredenheid werden pre-en postoperatief afgenomen, samen met de eerste straal opening (first web). Twee dagen voor de ingreep werd er gestart met een dagelijkse toediening van 500 mg vitamine C gedurende 50 dagen.

Er werden 32 gewrichtsvervangingen verricht voor CMC I arthrose bij deze 27 patiënten met een ongecementeerde totale trapeziometacarpale prothese (type Roseland). De mate van arthrose volgens Dell was in 13 gevallen stadium II en in 18 gevallen stadium III. Een patiënte had een traumatische luxatie van het trapeziometacarpale gewricht (zie hoofdstuk 7). De VAS scores voor pijn, ADL en tevredenheid verbeterden significant na de operatie ($p = 0,000$, gepaarde t-test). De first web opening nam met 18° toe ($p = 0,000$, gepaarde t-test). Complicaties traden na 5 van de 32 ingrepen op (15,6%). Daarbij deden zich geen infecties voor. In drie gevallen was een revisie-ingreep nodig en werd een resectie arthroplastiek (9,5%) uitgevoerd. Er werd geen CRPS type I vastgesteld. De literatuur maakt melding van een retrospectieve studie met hetzelfde implantaat ($N=38$; geen vitamine C profylaxe), waarbij in 5 gevallen CRPS werd vastgesteld (13%).